

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.021

喜炎平注射液治疗不同证型乙型流感病毒肺炎患儿 有效性与安全性回顾分析*

吴正雪¹, 刘艳红², 闫文月³, 张桂菊^{3△}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014;
3. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014)

摘要:目的 探讨喜炎平注射液治疗不同证型乙型流感病毒肺炎的有效性与安全性。方法 回顾性分析山东中医药大学附属医院儿科2019年1月至2020年12月收治的137例乙型流感病毒肺炎患儿的临床资料,依据病程记录结合中医辨证标准分为风热组(41例)、湿热组(48例)、痰热组(48例)。3组患儿均静脉滴注喜炎平注射液10 mg/(kg·d),剂量不超过250 mg。结果 137例患儿总有效率为83.21%(114/137);风热组总有效率为95.12%,显著高于湿热组的79.17%和痰热组的77.08%($P < 0.05$)。3组患儿治疗后的主症积分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),但组间无显著差异($P > 0.05$)。退热时间长短依次为痰热组>湿热组>风热组,且组间差异显著($P < 0.05$);住院天数、用药天数、罗音消失时间和咳嗽消失时间组间差异均显著($P < 0.05$),经两两比较,湿热组显著长于风热组和痰热组($P < 0.05$),风热组和痰热组比较无显著差异($P > 0.05$)。风热组、湿热组、痰热组治疗期间的合并感染和并发症发生情况均相当(51.22%比50.00%比45.83%,17.07%比25.00%比12.50%, $P > 0.05$);所有患儿治疗期间均未发生药品不良反应。结论 喜炎平注射液治疗风热闭肺证、湿热闭肺证、痰热闭肺证乙型流感病毒肺炎的临床疗效均较好,可有效改善患儿的临床症状与体征,且安全性高。

关键词: 喜炎平注射液;乙型流感病毒肺炎;儿童;证型;有效性;安全性

中图分类号:R932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0081-05

Efficacy and Safety of Xiyanping Injection in the Treatment of Children with Different Syndromes of Influenza B Virus Pneumonia: A Retrospective Analysis

WU Zhengxue¹, LIU Yanhong², YAN Wenyue³, ZHANG Guiju³

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250014; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250014; 3. First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Xiyanping Injection in the treatment of children with different syndromes of influenza B virus pneumonia. **Methods** The clinical data of 137 children with influenza B virus pneumonia admitted to the Pediatrics Department of the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to December 2020 were analyzed retrospectively. According to the course records and the Chinese medical syndrome differentiation standards, the above children were divided into the wind-heat group (41 cases), the damp-heat group (48 cases) and the phlegm-heat group (48 cases). Children in the three groups were given 10 mg/(kg·d) of Xiyanping Injection intravenously at a dose of no more than 250 mg. **Results** The total effective rate in the 137 children was 83.21% (114/137), and that in the wind-heat group was 95.12%, which was significantly higher than 79.17% in the damp-heat group and 77.08% in the phlegm-heat group ($P < 0.05$). After treatment, the main symptom scores in the three groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while the main symptom score in the wind-heat group was similar to that in the damp-heat group and phlegm-heat group ($P > 0.05$). The antipyretic time was longest in the phlegm-heat group, followed by the damp-heat group and the wind-heat group, and there was a significant difference among the three groups ($P < 0.05$). There were significant differences in the hospitalization days, medication days, rale disappearance time and cough disappearance time among the three groups ($P < 0.05$). Pairwise Comparison results showed that the above four indexes in the damp-heat group were significantly longer than those in the wind-heat group and the phlegm-heat group ($P < 0.05$), while those in the wind-heat group were similar to those in the phlegm-heat group ($P > 0.05$). During the treatment, the incidence of co-infection and complications in the wind-heat group was similar to that in the damp-heat group and phlegm-heat group (51.22% vs. 50.00% vs. 45.83%, 17.07% vs. 25.00%

*基金项目:山东省中医药科技发展计划项目[2019-1062];山东省中西医结合专病防治项目[2019-11];山东省济南市科技计划(后补助)项目[201907004]。

第一作者:吴正雪,女,在读硕士研究生,医师,研究方向为中医儿科学,(电子信箱)17862954615@163.com。

△通信作者:张桂菊,女,博士,教授,研究方向为中医儿科学,(电子信箱)1443073962@qq.com。

vs. 12.50%, $P > 0.05$). During the treatment, no adverse drug reactions occurred in all children. **Conclusion** Xiyanping Injection is effective and safe in the treatment of influenza B virus pneumonia with wind-heat closing lung syndrome, damp-heat closing lung syndrome and phlegm-heat closing lung syndrome, which can effectively improve the clinical symptoms and signs of children.

Key words: Xiyanping Injection; influenza B virus pneumonia; children; syndrome; efficacy; safety

流感病毒可根据核蛋白和基质蛋白的抗原性分为甲(A)、乙(B)、丙(C)、丁(D)4个血清型,其中乙型流感病毒分为 Victoria 系和 Yamagata 系,可引起季节性流行和暴发。乙型流感病毒感染较其他亚型流感病毒感染的病程及发热时间均更长,对儿童及青少年的生命健康危害较大^[1-2]。流感病毒属中医学肺炎喘嗽范畴,可归属外感热病、风温肺热辨治。喜炎平注射液的主要成分为穿心莲内酯磺化物,具有疏风清热、凉血解毒功效,以及抗菌消炎、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节作用^[3]。本研究中回顾性分析了137例乙型流感病毒肺炎患儿的病历资料,探讨了喜炎平注射液治疗不同证型乙型流感病毒肺炎的有效性与安全性,为其临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[4]和《流行性感胃诊疗方案(2020年版)》^[5]中儿童流感病毒肺炎西医诊断标准;符合《儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019年制定)》^[6]中中医风热闭肺、湿热闭肺、痰热闭肺证型;年龄1~14岁。本研究方案经医院医学伦理委员会审查通过,批件号为(2020)伦审第(009)号-KY。

排除标准:血液系统疾病;免疫系统疾病;心、肝、肾等重要脏器功能障碍;依从性差;对本研究中所用药物存在禁忌证。

病例选择与分组:选取山东中医药大学附属医院儿科2019年1月至2020年12月收治的乙型流感病毒肺炎患儿137例,依据病程记录结合中医辨证标准分为风热组(41例)、湿热组(48例)、痰热组(48例)。风热组中,男22例,女19例;平均年龄(4.34±1.84)岁。湿热组中,男25例,女23例;平均年龄(4.60±2.14)岁。痰热组中,男23例,女25例;平均年龄(4.50±2.12)岁。3组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

采用回顾性分析法,3组患儿均静脉滴注喜炎平注射液10 mg/(kg·d),剂量不超过250 mg。收集所有患儿的一般资料、住院天数、用药天数、退热时间、罗音消失时间、咳嗽消失时间,以及合并感染、并发症等相关情况。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:统计治疗5 d后3组患儿的有效率和主症积分(评价标准见表1);比较不同证型患儿的住院天数、用药天数、退热时间、罗音消失时间、咳嗽消失时间;统计合并感染及并发症发生情况,其中合并感染包括肺炎支原体、甲型流感病毒、副流感病毒、链球菌、EB病毒、肺炎衣原体、轮状病毒等,并发症包括心肌损害、中性粒细胞减少、中耳炎、白细胞减少、喉炎、脓毒血症、结膜炎、肝功能损害、角膜炎、泌尿系统感染等。

表1 主症积分评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for main symptom score

主症	0分	2分	4分	6分
发热	≤37.2℃	37.3~38.0℃	38.1~38.9℃	≥39.0℃
咳嗽	无或偶有	间断咳嗽	阵咳	频繁,影响作息
气喘	无	偶有发作,不影响正常生活	发作频繁,稍影响活动,不影响睡眠	休息或卧床时均有喘息
咳痰	无	喉中时有痰声,少量痰	喉中痰嘶,痰量中等	喉中痰吼,咳痰量多
肺部听诊	呼吸音清晰或略粗糙	呼吸音粗,和(或)少许中湿罗音	散在中细湿罗音,和(或)偶可闻及干罗音	密集中细湿罗音,和(或)显著干罗音

疗效判定^[7-8]:治愈,精神、食欲正常,咳嗽、咳痰及肺部体征消失或偶有咳嗽,体温恢复正常,其他临床症状消失或明显好转;显效,精神、食欲改善,咳嗽、咳痰及肺部体征明显好转,体温恢复正常,其他临床症状消失或好转;有效,精神、食欲稍好转,咳嗽、咳痰及肺部体征有所好转,其他临床症状消失或好转;无效,咳嗽、咳痰及肺部体征均无明显变化或加重,其他临床症状也多无改善或加重。总有效=治愈+显效+有效。

安全性:包括皮肤及其附件的过敏反应,过敏性休克,气促、呼吸困难等呼吸系统症状,寒战、胸闷、心悸等循环系统症状,恶心呕吐、腹泻等消化系统症状,以及严重的全身过敏反应、死亡^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较符合正态分布的采用单因素方差分析,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

137例患儿中,治愈65例,显效30例,有效19例,无

表2 3组患儿临床疗效与主症积分比较

Tab. 2 Comparison of the clinical efficiency and main symptom score among the three groups

组别	临床疗效[例(%)]					主症积分($\bar{X} \pm s$,分)	
	治愈	显效	有效	无效	总有效	治疗前	治疗后
风热组($n=41$)	25(60.98)	10(24.39)	4(9.76)	2(4.88)	39(95.12)	15.32 $\pm$ 5.30	1.90 $\pm$ 3.10 [△]
湿热组($n=48$)	21(43.75)	9(18.75)	8(16.67)	10(20.83)	38(79.17) [#]	15.70 $\pm$ 4.62	3.46 $\pm$ 4.24 [△]
痰热组($n=48$)	19(39.58)	11(22.92)	7(14.58)	11(22.92)	37(77.08) [#]	15.50 $\pm$ 4.04	2.08 $\pm$ 2.64 [△]
χ^2/H 值					6.016	0.247	3.408
P 值					0.049	0.884	0.182

注:与风热组比较,[#] $P < 0.05$,表5同。与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$ 。

Note:Compared with those in the wind - heat group,[#] $P < 0.05$ (for Tab. 2 and Tab. 5). Compared with those before treatment,[△] $P < 0.05$.

表3 3组患儿合并感染发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of co - infection among the three groups [case (%)]

组别	肺炎支原体	甲型流感病毒	副流感病毒	链球菌	EB病毒	肺炎衣原体	轮状病毒	合计
风热组($n=41$)	10(24.39)	6(14.63)	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	0(0)	0(0)	21(51.22)
湿热组($n=48$)	20(41.67)	2(4.17)	1(2.08)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.08)	24(50.00)
痰热组($n=48$)	14(29.17)	6(12.50)	1(2.08)	0(0)	0(0)	1(2.08)	0(0)	22(45.83)
χ^2 值	3.322	3.060	0.792	4.752	2.359	1.868	1.868	0.292
P 值	0.190	0.217	0.673	0.093	0.307	0.393	0.393	0.864

表4 3组患儿并发症发生情况比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of the incidence of complications among the three groups [case (%)]

组别	心肌损害	中性粒细胞减少	中耳炎	白细胞减少	喉炎	脓毒血症	结膜炎	肝功能损害	角膜炎	泌尿系感染	合计
风热组($n=41$)	2(4.88)	1(2.44)	0(0)	0(0)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	0(0)	0(0)	7(17.07)
湿热组($n=48$)	4(8.33)	5(10.42)	1(2.08)	1(2.08)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.08)	12(25.00)
痰热组($n=48$)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.08)	0(0)	6(12.50)
χ^2 值	0.856	2.935	0.867	1.868	2.359	2.359	2.359	2.359	1.868	1.868	2.568
P 值	0.652	0.23	0.648	0.393	0.307	0.307	0.307	0.307	0.393	0.393	0.277

效23例,总有效率为83.21%;治疗过程中均未发现药品不良反应。结果见表2至表5。

表5 3组患儿症状及体征改善时间、用药天数、住院时间比较
($\bar{X} \pm s, d$)

Tab. 5 Comparison of improvement time of symptoms and signs, medication days and hospitalization time among the three groups
($\bar{X} \pm s, d$)

组别	住院天数	用药天数	退烧时间	罗音消失时间	咳嗽消失时间
风热组($n=41$)	6.46 $\pm$ 2.65	4.78 $\pm$ 1.71	0.66 $\pm$ 0.73	3.46 $\pm$ 3.22	3.41 $\pm$ 1.67
湿热组($n=48$)	7.48 $\pm$ 2.10 [#]	6.06 $\pm$ 1.58 [#]	1.21 $\pm$ 1.25 [#]	5.15 $\pm$ 3.02 [#]	4.65 $\pm$ 1.48 [#]
痰热组($n=48$)	6.54 $\pm$ 2.38 [#]	4.77 $\pm$ 1.79 [#]	1.73 $\pm$ 0.82 [#]	3.60 $\pm$ 3.04 [#]	3.56 $\pm$ 2.00 [#]
H 值	8.371	18.628	25.735	19.976	8.494
P 值	0.015	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与湿热组比较,[#] $P < 0.05$ 。

Note:Compared with those in the damp - heat group,[#] $P < 0.05$.

3 讨论

流感病毒为单链RNA膜病毒,通常认为乙型流感病毒抗原变异性较低,不易引起大范围流行。近年来,乙型流感病毒发生抗原变异的概率呈上升趋势,人群

易感性进一步增强,造成的局部流行危害不容小觑^[10-11]。肺炎是流感患儿最常见的并发症,乙型流感病毒肺炎临床症状除表现为发热、咳嗽、咳痰、咽痛、流涕、肌肉酸痛、乏力等外,还易出现腹痛腹泻、恶心呕吐等消化道症状,严重危害患儿的健康。本研究中,年龄为4~6岁患儿人数最多,与既往国内研究结果特征基本相符^[12]。考虑与该年龄段为学龄前儿童,免疫系统发育不全,处于初步接触密集度较高环境有关。

流感继发细菌感染及合并其他感染是引起重症,甚至威胁患儿生命的重要原因^[13]。肺炎支原体是儿童常见呼吸道感染病原体。崔小健等^[14]统计17 516例住院儿童9种常见呼吸道病原体发现,肺炎支原体的阳性率最高。本研究结果显示,67例(48.91%)患儿存在合并感染,以肺炎支原体最多(44例);25例(18.25%)患儿存在并发症,以心肌损害及中性粒细胞减少最多(各8例),但组间比较均无显著差异($P > 0.05$)。

《温病条辨·解儿难》有言:“小儿肤薄神怯,经络脏腑嫩小,不奈三气发泄。邪之来也,势如奔马,其传变

也,急如掣电。”指出了小儿形气未充、脏腑娇嫩、发病容易、传变迅速的生理病理特点。小儿感受疫毒,侵犯肺卫,心肺同属上焦,其邪易逆传心包,同时肺气郁闭,气滞血瘀,则致心失所养。现代医学认为,肺部感染时肺功能异常,产生不同程度的缺氧,病原微生物在体内大量繁殖及产生毒素,机体产生过多的氧自由基及脂质过氧化物等,直接或间接损伤心肌细胞,造成心肌损害^[15]。心肌损害是致死性乙型流感病毒感染的主要原因,且未成年人发生率较高^[16]。中性粒细胞的减少、缺乏会使机体抗病毒、细菌感染的能力进一步降低,增加继发感染的风险,加重临床症状,甚至延长病程^[17]。本研究结果显示,湿热组患儿的病程和用药天数均最长,故治疗过程中要关注并积极治疗并发症、合并感染,尽快完善相关辅助检查,及时对症处理,以缩短控制病情的时间。此外,小儿各脏腑功能尚不完善,对药物的代谢及耐受功能并不成熟,选择儿童期治疗用药时应更注重安全性与有效性。

喜炎平注射液属中药穿心莲的现代中药注射液,是治疗小儿病毒性肺炎的指南推荐用药^[18],其主要成分是穿心莲内酯磺化物,可通过抑制流感病毒血凝素对宿主细胞的吸附作用,抑制病毒进一步复制,达到体外抗病毒作用^[19]。另有动物试验显示,喜炎平注射液可通过调节宿主细胞免疫通路中的AKT激酶和核因子- κ B(NF- κ B)分子干预Bax蛋白表达的上调,从而减少细胞凋亡^[20],通过抗炎和免疫调节促进机体恢复。

风热闭肺、痰热闭肺、湿热闭肺是小儿肺炎的常见证型。本研究结果显示,3组患儿总有效率达83.21%,治疗后的主症积分均较治疗前显著下降,表明喜炎平注射液用药5d可明显改善上述3种证型患儿的临床症状,治疗小儿乙型流感病毒肺炎实证有显著的治疗作用。风热闭肺证多处于病程初期,持续时间较短,病情相对较轻;痰热闭肺证、湿热闭肺证多处于病程中期、极期,持续时间较长,病情相对较重^[21]。本研究中,痰热组患儿总有效率最低,退热时间长短依次为痰热组>湿热组>风热组,表明喜炎平注射液针对痰热闭肺证患儿的退热作用差于风热闭肺证和湿热闭肺证患儿;湿热组患儿罗音消失时间和咳嗽消失时间均长于风热组和痰热组,表明喜炎平注射液对于湿热闭肺证患儿的止咳、促进罗音消失作用较差,可能与湿热组患儿治疗前呼吸道症状较重有关。可见,喜炎平注射液治疗风热闭肺证的效果最优,提示发病初期尽早进行干预有助于疾病的治愈。

一项大规模前瞻性主动监测数据显示,30 759例应用喜炎平注射液患者中共23例患者发生34例次药品不良反应,发生率为0.75‰,儿童药品不良反应发生率

与总体人群无差异,主要表现为皮疹、瘙痒、寒战、发热、口唇发绀^[22]。本研究中患儿治疗期间均未见过敏反应及其他药品不良反应,分析原因可能为:1)依据中医辨证用药,应用于热证患儿;2)排除既往对同类药物过敏者或已知对喜炎平注射液所含成分及辅料过敏者;3)用药前后冲管及精密输液器,减少了杂质输入。

综上所述,喜炎平注射液治疗风热闭肺证、湿热闭肺证、痰热闭肺证乙型流感病毒肺炎的临床疗效较好,可在短期内改善患儿的临床症状,且安全性高。

参考文献

- [1] 王凯萍,李惠丽,王 艳. 不同亚型流感儿童住院病例临床特征分析[J]. 广州医药,2019,50(5):90-93.
- [2] 华 军,杜晓晨,李 莺,等. 儿童甲型和乙型流感病毒肺炎临床特征和混合感染比较[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(11):990-994.
- [3] PENG S, HANG N, LIU W, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by down-regulating MAPK and NF- κ B pathways[J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(3):205-211.
- [4] 刘金荣,赵成松,赵顺英.《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 中国实用儿科杂志,2020,35(3):185-187.
- [5] 曹 彬.《流行性感冒诊疗方案(2020年版)》之我见[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(6):523-524.
- [6] 陆 权,王雪峰,钱 渊,等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(10):801-807.
- [7] 张秀英,魏 巍,姜永红,等. 喜炎平注射液治疗儿童社区获得性肺炎前瞻性多中心随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学,2015,7(6):556-560.
- [8] 江载芳,申昆玲,沈 颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:621.
- [9] 袁兴东,徐 瑾,刘志军,等. 喜炎平注射液临床应用及安全性研究进展[J]. 海峡药学,2020,32(10):28-31.
- [10] 刘 艳,沈建勇,闻 栋,等. 2011—2017年浙江省湖州市流感监测病原学分析[J]. 上海预防医学,2021,33(2):115-119.
- [11] 陈绍森,胡佩村,郑伟强,等. 2012—2019年佛山地区乙型流感病毒流行特征及毒株变化分析[J]. 现代预防医学,2020,47(24):4503-4506.
- [12] 郭 桦,石义平,冯一飞. 2015—2017年山西省阳泉市流行性感冒监测结果分析[J]. 宁夏医科大学学报,2018,40(11):1318-1320.
- [13] 房春晓,杨峰霞,谭丽梅,等. 儿童危重症乙型流行性感冒7例临床分析[J]. 广州医药,2019,50(3):23-26.
- [14] 崔小健,郭文伟,张嘉懿,等. 2016—2019年天津市儿童呼吸道9种病原体流行特点[J]. 中国妇幼保健,2021,36(5):1121-1124.
- [15] 杨忠诚,唐蓓蓓,宋 建,等. 150例儿童肺炎心肌酶谱的